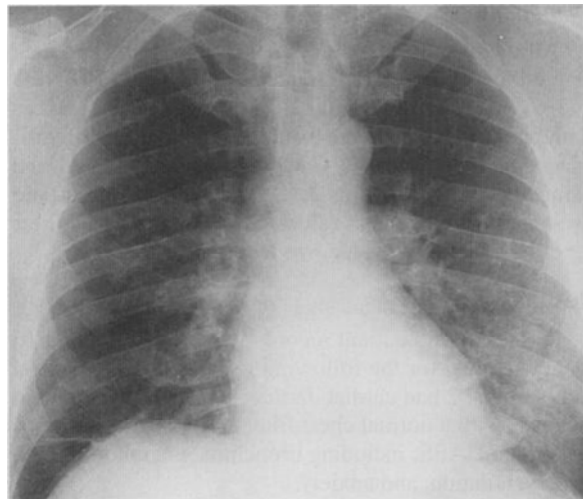


# **Tung pust i store høyder**

**Patofysiologien bak lungeødem i store høyder**



**Oppgave av Ole Kristian Fossum og Thomas Aleksander Paulsen  
Veileder: Prof. Dr.Med. Anton Hauge**

**2006**

# 1 Innholdsfortegnelse

1	Innholdsfortegnelse .....	2
2	Introduksjon .....	3
3	Problemstilling .....	3
4	Kort om Høydemedisin .....	4
4.1	Fysiologi.....	4
4.2	Akutt høydesyke.....	5
4.3	Lungeødem i store høyde / High-Altitude Pulmonary Edema (HAPE).....	6
4.3.1	Kort historisk tilbakeblikk.....	6
4.3.2	Hva er HAPE? .....	7
4.3.3	Risikofaktorer.....	7
4.3.4	Kliniske trekk .....	7
4.3.5	Definisjon av HAPE.....	9
4.3.6	Klassifikasjon av alvorlighetsgrad .....	9
4.3.7	Høyde over havet .....	9
4.3.8	Insidens.....	10
4.3.9	Gjentagende lungeødem i ekstreme høyder .....	11
4.3.10	Dødelighet .....	11
4.3.11	Fysiologi ved høydeindusert lungeødem.....	12
4.3.12	Teorier / Hypoteser.....	12
5	Metode.....	14
5.1	Medline / Pubmed .....	14
5.2	Søket.....	14
5.2.1	Begrensninger.....	15
5.2.2	Søkeordene .....	15
5.3	Utvelgelse av artiklene .....	15
5.4	Gjennomgang av referanser .....	16
5.5	Begrensning av oppgaven .....	16
6	Resultat.....	17
6.1	Patofysiologi.....	17
6.2	Mekanismer bak økt kapillært trykk .....	18
6.3	Inflammasjon.....	19
6.4	Konklusjon .....	20
7	Diskusjon.....	22
8	Egenevaluering.....	23

## 2 Introduksjon

Når en har interessen for medisin og ekstremsport, har man flere ting å velge mellom når man tenker på oppgave. Vi kom raskt inn på å gjøre noe med lunger, siden vi tenkte både dykking og fjellvandring. Etter å ha sjekket litt om begge, var det ikke tvil om hvor det var mest å hente av materiale. Man skulle tro det var flere som drev med hyperbarmedisin enn det inntrykket vi sitter med. Da ble det hypobarmedisin vi valgte til slutt. Ideene var store, og vi planla en tur til Nepal for å gå i fjellet der. Helst ville vi teste oss selv, men vi ble fort dratt ned på lavere høyder da realiteten slo inn. Tingenes tilstand ville ikke ha det til at vi fikk anledning til å dra. Testing på oss selv i 6000m høyde ble en saga blott. Derfor måtte vi begrense oss litt, og oppgaven med. Vi kommer fram til at fysiologien bak høydesyke var ganske spennende, og ikke helt fastlagt. Det var en av hovedproblemene vi tenkte på, hvis vi hadde vært der. Helt siden vår tidsregning har vi visst at luften i store høyder ikke var bra for oss. Tidligere beretninger viser at man lenge har beskrevet symptomer på høydesyke. Da har man også visst at den beste medisin er å komme seg ned fjellet igjen. Dette viser at de tidlig skjønnte at luften "var for tynn" for dem. Da vi må begrense oss i denne oppgaven, har vi valgt å fokusere på HAPE (High Altitude Pulmonary Edema). HACE (High Altitude Cerebral Edema) har vi ikke gått inn på. HAPE og HACE er en underkategori av AMS (Acute Mountain Sickness). Det er den generelle betegnelsen på hypoksi, kvalme, oppkast, forvirring og div andre symptomer. Vi har valgt å se på flere av teoriene for utviklingen av HAPE, for å danne et bedre bilde på hva det egentlig går ut på (ref 22 mfl.).

Vi hadde også tenkt å se om vi fant noe om Persisterende Ductus Arteriosus (PDA) og HAPE. En mulig teori; at de som har en PDA har en fordel i forhold til HAPE. Dette er selvsagt et veldig vanskelig tema, siden bevisførsel er svært tidkrevende og krever mye flaks, blir dette tilnærmet umulig. Det var så lite materiale på dette spørsmålet at vi har ikke tatt det med i problemstilling.

## 3 Problemstilling

Med denne prosjektoppgaven ønsket vi å gjøre en litteraturstudie for å finne ut mest mulig om patogenesen og patofysiologien bak lungeødem i ekstreme høyder.

## 4 Kort om Høydemedisin

### 4.1 Fysiologi

Den vesentligste fysiologiske forandringen som oppstår når man befinner seg i høyden er økt ventilasjon. Lavere atmosfærisk trykk fører til redusert  $PO_2$  i inspirasjonsluften, noe som igjen gir et fall i  $PO_2$  i arterielt blod (se tabell 1). Forandring i arteriell  $PO_2$  registreres av kroppen via carotislegemene (de perifere kjemoreseptorene) og de sentrale kjemoreseptorene i medulla oblongata. Det er de perifere reseptorene som har høyest sensitivitet for  $PO_2$  i blodet, og respons på fallende  $PO_2$  er økt ventilasjon. Den økte ventilasjonen vil føre til en utluftning av  $CO_2$  og  $PCO_2$  vil dermed falle. De sentrale er mest sensitive for forandringer i syre-baseballansen. Fall i  $PCO_2$  gir stigende pH, og de sentrale kjemoreseptorene responderer ved å redusere den ventilatoriske responsen. Responsen på fallende  $PO_2$  og fallende  $PCO_2$  vil altså være motsatte og konkurrerende i starten av en fase med fallende atmosfærisk trykk.

Det økte ventilatoriske arbeidet opprettholder et tilnærmet normalt høyt arterielt  $PO_2$ , men arteriell  $PCO_2$  vil ligge lavere enn ved havoverflaten. En viktig del av akklimatiseringen er at de sentrale kjemoreseptorene etter en tid venner seg til denne lavere  $PCO_2$  og får dermed et nytt og lavere settpunkt for respons. Dette gjør at de ikke lenger motarbeider den ventilatoriske responsen, men heller reagerer "raskere" ved en eventuell økning som ved fysisk aktivitet. Endringen i  $PCO_2$ -settpunktet skjer omvendt eksponentielt med tid: Halvparten av endringen har funnet sted etter 24 timer, men ikke før etter 2 ukers tid er endringen fullstendig. Vanligvis starter ikke denne endringen i settpunkt for de sentrale reseptorene før ca. 3 000 moh. Hvor stor respons hvert individ får varierer mye, og er avhengig om kroppen tillater fallet i  $PCO_2$ . Dette er en av årsakene til at ulike individer tolererer høyde ulikt.

Tabell 1.

Høyde (m)	BT(mmHg)	PiO <sub>2</sub> (kPa)	PAO <sub>2</sub> (kPa)	PaO <sub>2</sub> (kPa)	PaCO <sub>2</sub> (kPa)	SaO <sub>2</sub> (%)
0	760	19,9	13,3	12,6	5,3	97
152	747	19,5	13,2	12,2	5,3	97
1610	640	16,4	11,2	10,2	4,5	95
2300	582	15,7	9,8	9,6	4,3	95
4500	433	10,8	8,2	7,3	4,0	87
5500	379	9,2	5,2	4,8	3,5	82
6300	351	7,9	4,6	3,5	1,2	61
8848	253	5,7	4,6	3,7	1,0	57

BT = Barometrisk trykk, PiO<sub>2</sub> = Trykket av inspirert oksygen i trakea., PAO<sub>2</sub> = Oksygen trykket i alveolene, PaO<sub>2</sub> = Oksygen trykket i arterielt blod, PaCO<sub>2</sub> = Karbondioksid trykket i arterielt blod, SaO<sub>2</sub> = Oksygen metningen av hemoglobin i arterielt blod. Disse dataene har blitt satt i sammen av Virues-Ortega som har brukt tre referanser.<sup>1 2 3</sup>

## 4.2 Akutt høydesyke

Høydesyke kan oppstå når uakklimatiserte personer ankommer høyden. Vanligvis inntreffer høydesyke når man har foretatt en for rask oppstigning slik at kroppen ikke får tid til å omstille seg til det lave atmosfæriske trykket. På engelsk bruker man uttrykket acute mountain sickness (AMS). The Lake Louise Consensus Group definerer AMS på denne måten: Hodepine hos et individ som nylig har ankommet en høyde på over 2 500 moh., pluss et av de følgende symptomer: Gastrointestinalt (anoreksi, kvalme eller oppkast), insomnia, svimmelhet, apati eller slapphet (fatigue).<sup>4</sup> Akutt høydesyke kan deles i tre former: En mild, en moderat og en livstruende form. Den livstruende deles i høydelungeødem og høydehjerneødem. Overgangene mellom de ulike formene er glidende, og alle formene kan forebygges ved langsom oppstigning. Tidlig påvisning av symptomer er viktig og nedstigning er alltid den beste formen for behandling. Rask oppstigning, anstrengelser og stor høyde er faktorer som virker forsterkende på negative symptomer. Det er store individuelle variasjoner,

og arvelige faktorer spiller trolig inn. Det er ingen sammenheng mellom det å tolerere høyde godt og personenes alder, kjønn eller fysiske form.

Mild og moderat høydesyke kommer snikende i løpet av de 2 første døgnene man oppholder seg i høyden. Hovedsymptomene er hodepine, slapphet og manglende matlyst. Et tillegg av væskeretensjon og perifere ødemer vil gi betegnelsen moderat høydesyke. Patofysiologien er delvis ukjent, men man vet at hypoksi utløser responser som resulterer i hyperperfusjon i små kar. Dette gir økt hydrostatisk kapillærtrykk, kapillærlekkasje og deretter ødem. Hjernevevet er særdeles sensitivt for ødem, og symptomer fra sentralnervesystemet kommer tidlig.

Tidlige tegn på høydehjerneødem er ustø gange og dårlig balanse. Andre vanlige symptomer er endret bevissthet, forvirring, nedsatt hukommelse, økende somnolens, stupor og eventuelt koma. Fokale nevrologiske tegn som hemiparese, sløret syn og kramper kan også oppstå.

Patofysiologisk er dette bare en videreføring av det som skjer i mild og moderat høydesyke.

Det er viktig å starte nedstigning umiddelbart, eventuelt så raskt som mulig og oksygen bør gis. Av medikamentell behandling kan man gi deksametason og acetazolamid.

Dersom forholdene ikke tillater nedstigning, må man bruke portable trykkamre. Selv om dette er en livstruende tilstand er det likevel lungeødem som er den hyppigste dødsårsaken relatert til store høyder. Startsymptomet er her et man blir mer tungpustet enn den fysiske anstrengelsen skulle tilsi. Hviledyspne er et alvorlig tegn. Pasienten blir cyanotisk, kan få tørrhoste og det høres knatrelyder over lungene. I sen fase utvikles et fulminant lungeødem med skummende rødt ekspektorat. Pasienten får ofte symptomer på høydehjerneødem i tillegg. Behandlingen er som for hjerneødem.

### ***4.3 Lungeødem i store høyde / High-Altitude Pulmonary Edema (HAPE)***

#### **4.3.1 Kort historisk tilbakeblikk.**

Fram til ca 1960, ble tilfeldig dødsfall blant fjellfolk vanligvis forklart med pneumoni.

Selv om Ravenhill i 1913 la fram presise beskrivelser av tre pasienter med HAPE i Andesfjellene<sup>5</sup>, mottok ikke publikasjonene hans mye oppmerksomhet.

I de sene 20-årene og 30-årene begynte leger ved "Chulec General Hospital" i Peru (3782m) å bli vant til pasienter som kom fra havnivå og utviklet en hoste og alvorlig dyspnoe, og som etter nedstigning til lavere høyder, raskt ble restituert.<sup>6</sup>

I 1954, publiserte Lizarraga medisinske teser hvor han beskrev 14 tilfeller av HAPE ved Chulec General Hospital mellom 1950 og 1954.<sup>7</sup> Denne rapporten inkluderte et sammendrag av de kliniske og radiologiske trekk av sykdommen. Etter dette kom det stadig flere og flere publikasjoner om denne tilstanden, og den ble følgelig mer kjent blant fjellfolk og medisinere.

#### **4.3.2 Hva er HAPE?**

HAPE er den hyppigste høydeinduserte dødsårsak. Sykdommen gir væske, og etter hvert blodansamling i lungene som vil redusere oksygenopptaket og reduserer dermed kroppens oksygentilbud. Tilstanden utvikles oftest 2-4 dager etter eksponering for høyder over 2500-3000m. Den typiske pasienten er en sprek, ung mann med for rask oppstigning. HAPE er beskrevet ned til 1400-2400m, men det har da mest sannsynlig foreligget en annen underliggende sykdom i tillegg. (Oftest lunge- eller hjertesykdom).

#### **4.3.3 Risikofaktorer**

Viktigste risikofaktorer er genetisk disposisjon og hastighet på oppstigningen (sovehøyde) over 300-400m/døgn. I tillegg er høyden over havet viktig, samt faktorer som generelt medvirker til økt risiko for høydesyke, f eks høyt aktivitetsnivå, utmattelse og stress. Annen sykdom bidrar til lettere utvikling av HAPE, særskilt luftveisinfeksjoner.

#### **4.3.4 Kliniske trekk**

Rask stigning til høyder over 2450m, kombinert med en moderat til høy fysisk anstrengelse etter ankomst er den vanlige kliniske settingen for HAPE. Jo høyere høyde man har oppnådd, og jo raskere stigningen er, jo mer sannsynlig vil man kunne utvikle HAPE. Symptomer oppstår vanligvis 2-4 dager etter ankomst til ny høyde.

I en studie på 150 tilfeller av HAPE ved et skisenter i Rocky Mountains, begynte symptomene i snitt etter 2,9 dager ( spenn på 1-9 dager) etter ankomst.<sup>8</sup>

Symptomene består av dyspnoe, markert reduksjon i yteevne, svakhet, tørrhoste, tidvis kvalme, oppkast og hodepine. Symptomene tenderer til å tilta i løpet av natten. Kliniske funn

består ofte av takypnoe, takykardi, knatrelyder over lungene og cyanose. Hoste med blodig oppspytt kan også ses.

Pulsoksymeter angir lav oksygenmetning og blodgassstudier bekrefter alvorlig hypoksemi med en lav PaO<sub>2</sub> og en senket PaCO<sub>2</sub>.<sup>9</sup> Lungearterietrykket (MPAP) vil være >30mmHg.

Røntgenbilder vil i tidlig fase vise spredte fortetninger. Disse fortetningene vil tilta ettersom alvorlighetsgraden øker.

En moderat leukocytose er vanligvis tilstede og s-total CK er av og til forhøyet.<sup>10 11</sup> I alvorlige tilfeller kan tilstander som forvirring, mental reduksjon og koma oppstå som et resultat av alvorlig hypoksemi. Cerebralt ødem kan også utvikles. Forsinkelse i behandling i slike tilfeller kan føre til koma og i verste fall død innen få timer.

Grad	Kliniske symptomer	Hjertefrekvens Slag/min	Resp.frekvens	Rtg.thorax
1. Mild	Milde symptomer med dyspnoe ved moderat anstrengelse. Klarer lett aktivitet.	<110	<20	Svake uklartheter som involverer mindre enn ¼ av ett lungeavsnitt.
2. Moderat	Symptomer som dyspnoe, svakhet og slapphet ved svak anstrengelse. Hodepine med hoste, dyspnoe ved hvile	110-120	20-30	Fortetninger som involverer minst halvparten av et lungeavsnitt.
3. Alvorlig	Kraftig dyspnoe, hodepine, svakhet, kvalme ved hvile. Svak gjentagende produktiv hoste. Pipende, anstrengt respirasjon med tydelig cyanose	121-140	31-40	Fortetninger som involverer minst ½ av hvert lungeavsnitt eller unilateralt eksudat som involverer ett helt lungeavsnitt
4. Meget alvorlig	Uklar bevissthet, stupor eller koma. Ikke i stand til å stå eller gå. Kraftig cyanose. Blodig sputum. Alvorlig respiratorisk distress.	>140	>40	Fortetninger som involverer mer enn halvparten av ett lungeavsnitt.

Klassifikasjon av høydeindusert lungeødem. (HAPE)<sup>12</sup>



### 4.3.5 Definisjon av HAPE

En komité ved satte opp diagnostiske kriterier for HAPE ved det internasjonale hypoksi symposium i '91.

Minimum to av de følgende symptomer etter en "real" oppstigning:

- hviledyspnoe
- hoste
- svakhet eller svekket fysisk prestasjon
- bryststuvning
  
- **pluss minst ett av de følgende symptomer:**
  
- knatrelyder eller pipelyder over minst ett lungeavsnitt
- sentral cyanose
- Takykardi
- Tachypnoe

Bruken av denne standard diagnostiske definisjonen vil sannsynlig øke nøyaktigheten av case reports av HAPE.<sup>13 14</sup>

### 4.3.6 Klassifikasjon av alvorlighetsgrad

En funksjonell klassifikasjon har blitt satt opp og modifisert:<sup>15</sup>

- 0 - ingen symptomer selv ved sterk aktivitet.
- 1 - symptomer kun ved kraftig aktivitet. Ingen symptomer ved normal aktivitet.
- 2 – Symptomer resulterer i en svekket normal aktivitet, men pas er oppegående.
- 3 – Kraftige symptomer. Sengeliggende. I stand til å utføre kroppsfunksjoner.
- 4 – Livstruende, mental forvirring, koma, kan ikke stå eller gå.

.

### 4.3.7 Høyde over havet

HAPE oppstår sjelden under 2450m. I høytliggende strøk som for eksempel Lake Tahoe i California (1922m), med ekstremt stor turisme, er det knapt registrert noen tilfeller av HAPE.

Men, ser man på et mer høytliggende strøk i California, Mammoth, 2450m, blir det registrert flere tilfeller årlig. I en liten rapport med 56 pasienter med diagnostisert HAPE, ble det registrert at ingen av tilfellene hadde oppstått under 2500m.<sup>16</sup> Det er trolig høyden man befinner seg i ved søvn som er viktigst. Og ikke nødvendigvis bare høyden som er oppnådd i løpet av dagen.

#### 4.3.8 Insidens

Det er vanskelig å innhente sikre tall på insidensen av HAPE pga problemer med å vite antallet mennesker med iboende risiko for denne tilstanden. Beregning av insidens vil også avhenge av hvilke metoder man benytter seg av for å avdekke tilstanden.

Insidensen av HAPE avhenger av hvilken høyde som er oppnådd, hastigheten av oppstigning, fysisk aktivitet under og etter oppstigningen, kjønn, alder og individuell disposisjon.

Insidensen vil også trolig bli affisert av helsebakgrunn og opplysning blant de som går opp til ekstreme høyder. Inntrykkene til helsearbeidere ved Pheriche (4243m) i Nepal er at insidensen er blitt noe mindre etter at det i noen år har blitt mer publisasjon blant trekkere og trekkingbyråer angående farene ved HAPE.

I en studie av Hackett og Rennie (1976), foreslår de at i en populasjon med trekkere, klatrere og soldater stasjonert i høye høyder og med boliger i ekstreme høyder som returnerer til deres hjem etter en periode i lave høyder, vil insidensen være mindre enn **1.5%**. (diagnostisert klinisk)

Hackett og Rennie (1976) så 7 tilfeller av 278 trekkere som passerte gjennom Pheriche (4243m) på vei til Everest Base Camp. Dette gir en insidens på **2.5%**. Insidensen for AMS i samme gruppe var 53 %. Menon (1965) fant en insidens på **0.57%** i indianske tropper som ble fløyet inn til Leh (3500m). Hultgren og Marticorena (1978) ga en insidens på **0.6%** for voksne som gikk til La Oroya (3750m) i Peru. I disse forsøkene ble en diagnose kun satt ved klare, ”overt cases”.

Hackett (1988) mener insidensen av HAPE er høyere på Mt.McKinley, hvor det oppstår HAPE i 1 av 30-50 klatrere i forhold til andre steder. Han relaterer dette til den ekstreme kulden i dette spesielle fjellområdet.

Når subkliniske tilfeller blir diagnostisert radiografisk, vil insidensen for HAPE øke betraktelig. Vock et. al (1989) studerte røntgen thorax av individer som steg til 4550m med en hastighet på under et døgn. (Personene hadde ikke tidligere vært rammet av tilstanden).

Insidensen de fikk var **12.5%**. Når de utførte tilsvarende prosedyre på personer som tidligere har vært rammet, fant de en insidens på bemerkelsesverdige **66%**.

Område	Høyde (meter)	Personer	Insidens av HAPE (%)*	Referanse
Himalaya	3050-5490	Indiske tropper	0,57	Menon `65
Mt. Kenya	5200	7500 klatrere	0,44	Houston `78
Himalaya	2800-5500	522 trekkere	1,50	Hackett & Rennie `76
Mt. Rainier	4400	141 klatrere	0,50	Houston `76
Mt. McKinley	6195	587 klatrere	1,00	Wilson `78
La Oroya, Peru	3750	97 innbyggere i gruvesamfunn	0,60	Hultgren & Marticorena `78

Insidens av alvorlige episoder med HAPE hos voksne i forskjellige fjellregioner i hele verden. (Etter Hultgren og Marticorena 1978)<sup>17</sup>

#### 4.3.9 Gjentakende lungeødem i ekstreme høyder

Det har lenge blitt observert i Peru at personer som lever i høye høyder kan utvikle HAPE etter et opphold ved lavere høyder. Lengden på oppholdet for å kunne resultere i HAPE varierer, men det ser ut til å ligge mellom 10 til 14 dager.<sup>18</sup> For barn kan det se ut til å være en litt kortere tidsperiode.

I 113 tilfeller av gjentakende HAPE, observert i Peru, hadde bare 10.5 % et opphold på mindre enn 7 dager.<sup>19</sup> En annen artikkel viser at barn fra Leadville i Colorado, trolig kan utvikle HAPE etter 3-5 dager.<sup>20</sup>

Gjentakende lungeødem virker ikke å skille seg klinisk eller fysiologisk fra første gangs HAPE.

#### 4.3.10 Dødelighet

Mange variabler vil kunne påvirke dødeligheten, men de viktigste er tilgangen på medisinsk hjelp eller muligheten til rask nedstigning til lavere høyder.

Menon rapporterte en dødelighet på 3.9% blant indiske tropper som ble transportert opp til høye høyder.<sup>21</sup> Den høyeste dødeligheten er blant fjellklatrere. En analyse av 166 tilfeller av HAPE tatt fra hele verden, viste 19 dødsfall. (11,4%). Av 61 pasienter som gikk ned til lavere

høyder eller ble behandlet med oksygen, eller begge deler, døde kun 4 stk. (6%). Men, blant 23 pasienter som verken steg ned til lavere høyder eller mottok oksygen, oppstod det 10 dødsfall. (49%)<sup>22</sup>

#### **4.3.11 Fysiologi ved høydeindusert lungeødem**

Lavt oksygentrykk i høyden gir hypoksi. Hypoksi gir hyperventilasjon og alkalose som bidrar til utviklingen av akutt høydesyke. Hypoksi gir i tillegg en reflektorisk sammentrekking av lungearterier, som øker blodtrykket i lungekapillærene. Fysisk aktivitet og stress bidrar til ytterligere økt blodtrykk.

Høyt trykk i lungekretsløpet gir ødem og lekkasje gjennom åreveggen. Lekkasjen gir væskeutsiving og etter hvert blod i lungevevet som reduserer overflaten og diffusjonslengden der gassvekslingen skal finne sted mellom lunger og blod.

I motsetning til i de hyppigste former for lungeødem i lavlandet er hjertet eller betennelsemediatorer ikke involvert i prosessen ved akutt HAPE, men er altså en direkte følge av et økt trykk (hydrostatisk trykk) i lungekapillærene og en permeabilitetsøkning. Det utvikles altså et rent hydrostatisk ødem.

Ved kronisk høydesyke derimot vil økt trykk i lungekretsløpet etter hvert belaste høyre del av hjertet slik at det gradvis utvikles en hjertesvikt.

#### **4.3.12 Teorier / Hypoteser**

Observasjoner av kliniske og fysiologiske data tillater en å spekulere i karakteristikk som predisponerer friske, unge mennesker til å få HAPE. Samtidig er den direkte årsaken enda ikke fullstendig kjent.

Dette er noen av forløpige teorier som det arbeides ut fra:

De menneskene som har en redusert hypoksisk ventilatorisk respons (HVR), har en mer inngående alveolær hypoksi og er derfor mer hypoksiske enn andre med en intakt HVR. De tenderer også til å ha en mer livlig pulmonær vaskulær respons for hypoksi, som trolig er mediert av en lavere NO-syntese enn normale individer.

Den markerte trykkøkningen i de pulmonale kar, er forsterket med kulde og fysisk utfoldelse. Det skjøre endoteliale lag i karveggene vil ikke klare å motstå dette økte stresset mot åreveggene, og vil da tillate en ekstravasasjon fra det intravaskulære rom.

Stort endotelialt strekk vil utsette basalmembranen for stort stress. Dette vil igjen føre til en inflammatorisk respons med blant annet kjemotakse av alveolære makrofager og nøytrofile granulocytter, som frigjør inflammatoriske mediatorer som øker lekkasjen inntil hypoksien er fjernet. Først da vil alveolær væske reabsorberes.

Det er tenkelig at visse genetiske faktorer eller medvirkende inflammatoriske responser fra enten infeksjon eller hypoksi per se gjør endotelet mer mottakelig for det økte stresset som økt trykk i den pulmonale karsengen vil gi.

Videre spekulasjoner omkring  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATP-ase}$  pumpen i det epiteliale laget, som hjelper til med å opprettholde alveolær væskeclearance, kan ha en medvirkende årsak hos noen. En svekkelse her vil kunne være en predisponerende faktor for å utvikle HAPE.

Røntgenbilder ved HAPE indikerer at graden av sammentrekning av blodårene er ulikt i ulike deler av lungene, slik at noen områder får høyere trykk enn andre. En teori til dette er at man ved hypoksi får utløsning av en refleks fra fosterlivet (alle blodårene i lungene er klappet sammen hos fosteret og blodet får oksygen fra morkaken) som bidrar til å trekke årene sammen. Refleksen skal egentlig forsvinne etter fødsel, men hos de som er disponert for sykdommen finnes det områder i lungene som ikke har "sluppet" refleksen fullstendig. (Kalsiumantagonister (Nifedipine) gjør at blodårene utvider seg slik at trykket synker.)

Lunger har i høyden mindre evne til å absorbere væske. Dette betyr at når man først får væske i lungene er man i mindre grad i stand til å kvitte seg med overskuddsvæske. (Behandling med beta 2 agonister letter bla transporten av væske over alveolene (lungeblærene) og hjelper lungene å kvitte seg med væske. )

HAPE pasienter har økt IL-6 og CRP, som oftest indikerer en betennelse. Likevel, ingen betennelsesreaksjon er funnet ved undersøkelse av HAPE disponerte individer. Dette støtter opp om teorien at betennelse er en komponent av sykdommen, men den kommer først etter ødemet og kan ikke forklare betennelse som direkte årsak til HAPE.

Siden det er funnet mange embolier hos pasienter med HAPE funderer man på om en hypoksisk endring av koagulasjonssystemet gir multiple blodpropper primært og kan være med på å forklare sykdomsutviklingen.

Økt stressrespons i høyden er allerede kjent. Utskillelse av flere stressmediatorer (bla katekolaminer) er påvist, men deres rolle ifht lungeødem er ikke klarlagt.

To kjemiske stoffer som er av betydning for blodårsers sammentrekkning og utvidelse er endothelin og NO. Hos pasienter med HAPE er demonstrert en ubalanse mellom både dannelse (syntese) og funksjon av disse stoffene (på reseptornivå). Om denne ubalansen bidrar til HAPE er ennå usikkert.

## **5 Metode**

### **5.1 *Medline / Pubmed***

Medline er anerkjent som den fremste bibliografiske database innen biomedisin. Medline inneholder referanser til tidsskriftsartikler innen medisin (kliniske og preklinisk), odontologi, veterinærmedisin, ernæring, sykepleie, fysioterapi og andre helsefag. Registrerer artikler i ca 4600 tidsskrifter f.o.m. 1966. I tillegg foreligger OldMedline (1950-65) som egen base. Hver artikkel analyseres ut fra en emneordliste (MESH = Medical Subject Headings) bestående av mer enn 22000 termer.

Totalt finnes det pr tid (2006) ca 14 millioner artikkelreferanser i databasen, som er gjort tilgjengelig og gratis i PubMed via søkemotoren Entrez.

Videre finnes en del kalt Pre-Medline, der ikke-indekserte nye artikler midlertidig gjøres tilgjengelig. Nye forskningsresultater kan her hentes raskt ut. Pre-Medline gjør dermed at publisering av nye forskningsresultater ikke forsinkes av arbeidet som ligger i videre indeksering.

### **5.2 *Søket***

Søket etter relevante artikler ble utført i Medline via Pubmed. Resultatene her ville være en avgjørende faktor for om vi var nødt til å ta i bruk andre databaser for å finne relevante artikler. Grunnlaget for at Pubmed ble valgt som utgangspunkt, var pga tips fra fagfolk som hadde erfart at Bibliotek for medisin og helsefag (UMH) hadde tilgang til mange artikler fra denne databasen.

### **5.2.1 Begrensninger**

Pubmed viste seg å ha mange muligheter for å avgrense et søk. Man kan avgrense i forhold til hva slags type artikkel man er ute etter, språk som artikkelen er tilgjengelig på, om studien er utført på mennesker eller dyr, samt masse flere begrensninger dersom man skulle ønske dette. Våre begrensninger ble satt til artikler tilgjengelig på engelsk. Dette pga begrensede språkkunnskaper i blant annet tysk og spansk. Ellers satte vi ikke flere begrensninger fordi vi ønsket flest mulig relevante artikler med i søket.

### **5.2.2 Søkeordene**

Søkeordene vi brukte var "HAPE" AND "pathophysiology". AND er en logisk operator i Pubmed og sikrer at man får treff på artikler som både inneholder ordene "HAPE" og patofysiologi. Hvilke søkeord som vi til slutt endte på, ble bestemt etter flere forsøk med forskjellige søk. Først søkte vi på "High altitude pulmonary edema". Resultatet var da 442 treff. Ved en nærmere titt på artiklens abstract, så vi at søket måtte avgrenses. Vi satte da inn "High altitude pulmonary edema" AND "Pathophysiology". Resultatet var da 225 treff. Pga oppgavens tidsbegrensning, ville vi prøve å avgrense søket enda litt mer. Vi søkte da med følgende søkeord "HAPE" AND "Pathophysiology". Søket ga nå 90 treff. Vi tok da en rask oversikt over artiklens abstract, og fant fort ut at dette ga oss artikler som omhandlet akkurat det vi var ute etter.

## **5.3 Utvelgelse av artiklene**

For å være helt sikre på at disse artiklene hadde relevans for vår oppgave, gjennomgikk vi begge to abstract for alle artiklene. Vi valgte da ut hvilke artikler vi ønsket å jobbe utifra. Av de 90 artiklene vi hadde i utgangspunktet, endte vi opp med 49 artikler vi mente hadde relevans for oppgaven.

Neste steg var da å finne de utvalgte artiklene.

Totalt 20 artikler var tilgjengelige. Vi var avhengige av at artiklene var tilgjengelige i fulltekst via Bibliotek for medisin og helsefag ved Rikshospitalet. De artiklene som ikke var tilgjengelige måtte bestilles. Dette kostet penger, og siden vi ikke har noen midler for denne oppgaven, ble disse dessverre forkastet.

De utvalgte artiklene ble grundig gjennomlest og vurdert av oss begge. Vi valgte å forkaste to stykker som vi mente ikke hadde full relevans for oppgaven. Vi stod dermed igjen med 18 artikler.<sup>23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40</sup>

## **5.4 Gjennomgang av referanser**

Ved å gjennomgå referansene til de utvalgte artiklene, ville de muligens avdekke relevante artikler som ikke ble fanget opp i søket.

Mange av referansene viste seg å være artikler vi allerede hadde vært gjennom i utvelgelsesprosessen. Vi valgte å forholde oss til de utvalgte 18 artiklene fra søket, men vi ville ha de nye relevante artiklene fra referansesøket i bakhånd dersom vi skulle trenge mer bakgrunnsstoff å jobbe ut i fra. Disse vil bli tatt med i vår referanseliste, dersom de er relevante.

## **5.5 Begrensning av oppgaven**

I denne oppgaven har vi valgt å se på patofysiologien bak HAPE. Gjennomlesningen av artiklene vi fant i søket, avslørte en del studier og forsøk som ble meget komplekse og vanskelige å tolke relevansen av. I tillegg virket resultatene usikre i forhold til i hvilken grad dette innvirker på utviklingen av HAPE.

Dette er blant annet studier som tar for seg polymorfisme i gener for surfaktantprotein A1 og A2. Det blir her konkludert med at dette mulig kan være en av de genetiske faktorer som medvirker til HAPE.<sup>41</sup>

Andre artikler tok for seg ”Vascular Endothelial Growth Factor” (VEGF) sin rolle i patogenesen ved høydeindusert lungeødem. Artiklene konkluderer her med at VEGF trolig ikke har så stor innvirkning på patogenesen, men at det heller har en viktig rolle i reparasjonsprosessen for det svekkede cellelaget i lungene.<sup>42</sup>

Artiklene vi valgte å inkludere i vår oppgave ble delt inn i to grupper. Mange av artiklene var såkalte ”review`s”, eller sammendrag. Disse ble lagt i en gruppe, mens de resterende artiklene som tok for seg spesifikke studier, ble lagt sammen i en annen gruppe. Vi valgte så å



sammenligne review-artiklene, for så å legge til resultatene fra de resterende artiklene inn i vår oppgave.

Våre 18 artikler bestod av 7 review-artikler og 11 studier av forskjellige faktorer ved patofysiologien bak HAPE. Disse ble videre sammenlignet og diskutert i oppgaven for å kunne sette sammen et sammendrag for patofysiologien bak lungeødem i ekstreme høyder.

## 6 Resultat

### 6.1 Patofysiologi

Mekanismene bak overdreven hypoksisk pulmonal vaskulær respons (HPVR).<sup>43</sup>

Årsakene bak overdreven (HPVR) hos HAPE-mottakelige personer er ikke fullstendig kjent.

En mulig økt pulmonal vasokonstriktorisk hypoksisk respons, en lavere hypoksisk ventilatorisk respons (HVR) og mulig et mindre lungevolum, kan medvirke til økt Pulmonalt arterielt trykk (PAP) ved en større alveolær hypoksi.

En del artikler viser at mottakelighet for HAPE trolig er assosiert med endoteliale forandringer i den pulmonale sirkulasjonen. Det er målt høyere konsentrasjoner av endotelin i plasma til HAPE-pasienter enn hos kontrollpersoner i høyden.<sup>44</sup> Det er også indirekte bevist at NO-produksjonen er redusert hos HAPE-utsatte personer siden de har lavere verdier av ekspirert NO både ved akutt og lengre eksponering for hypoksi,<sup>45 46</sup> samt lavere konsentrasjoner av nitrat og nitritt i BAL væske enn hos kontrollgrupper.<sup>47</sup> Konseptet med et endotel som er predisponert for større vasokonstriksjon, blir av noen understøttet av fakta om at bla i den japanske populasjon er HAPE trolig assosiert med blant annet to endoteliale NO syntase (eNOS) genpolymorfismer, (G894T-variant) som er assosiert med vaskulær sykdom som essensiell hypertensjon og coronare hjertelidelser.

Men, en undersøkelse blant kaukasiere som er likestilet med den japanske studien, fant ingen assosiasjon mellom HAPE-disposisjon og et antall av eNOS polymorfismer, inkludert G894T varianten.<sup>48</sup> Det foreligger en usikkerhet i hvorfor det foreligger en slik diskrepans mellom japanerne og kaukasiere.

Observasjoner og tester som viste at inhalert NO ikke normaliserte PAP hos HAPE-disponerte personer, men gjorde det på HAPE-resistente, indikerer vel at svekket NO syntese ikke fullt ut kan stå for den kraftige pulmonale vaskulære reaktiviteten hos HAPE-utsatte personer. Det

synes derfor mest sannsynlig at det også er tilleggsfaktorer som spiller en rolle i utviklingen av lungeødemene.

To andre artikler<sup>49 50</sup> konkluderer med at Hape trolig ikke oppstår pga en inflammsjon i lungevevet. Dette fordi redusert ekspirert NO trolig er relatert til forandret NO-syntese og/eller transport og clearance, og data i deres studie kan være forenlig med at hos HAPE-utsatte personer, vil en defekt i NO-syntesen i pulmonalt epitel trolig føre til overdreven HPV og dermed lungeødem.

## **6.2 Mekanismer bak økt kapillært trykk**

Det foreligger minst to forklaringer på hvorfor det oppstår pulmonal kapillær hypertensjon hos personer disponerte for HAPE.

Den første er en ujevn hypoksisk vasokonstriksjon som fører til overperfusjon av kapillærer i områder i lungene med liten arteriell vasokonstriksjon. Dette fører til et irregulært distribuert lungeødem, rikt på proteiner og erythrocytter.<sup>51</sup>

Observasjoner av økt mottakelighet for HAPE hos individer med en fraværende høyre pulmonalarterie passer godt til hypotesen om overperfusjon. Ujevn fordeling av muskelceller i arteriolene kan også føre til en ujevn vasokonstriksjon. Rask remodellering, som vil kunne føre til en mer homogen perfusjon, kan tenkes å være årsaken for de kliniske observasjonene om at HAPE bare oppstår de første få dagene ved rask eksponering for en spesiell høyde.

Den andre hypotesen foreslår at hypoksisk konstriksjon oppstår enten i de minste, permeable arteriolene eller i venylene, eller i begge.

Det er utført forsøk på dyr, ved å benytte en dobbel okklusjonsteknikk som viser at de små arteriolene er utgangspunktet for transvaskulær lekkasje ved en markant økt Ppa ved hypoksi og at pulmonale vener trekker seg sammen som respons på hypoksi.<sup>52</sup> Dette øker motstanden nedstrøms for området med væskefiltrasjon. Ujevn vasokonstriksjon trenger dermed trolig ikke å være nødvendig for å forklare alveolært ødem hos personer med HAPE.

Men, vi må nok fortsatt holde på deler av teorien om regional heterogenitet for HPV for å forklare heterogeniteten for regionale ødemer.

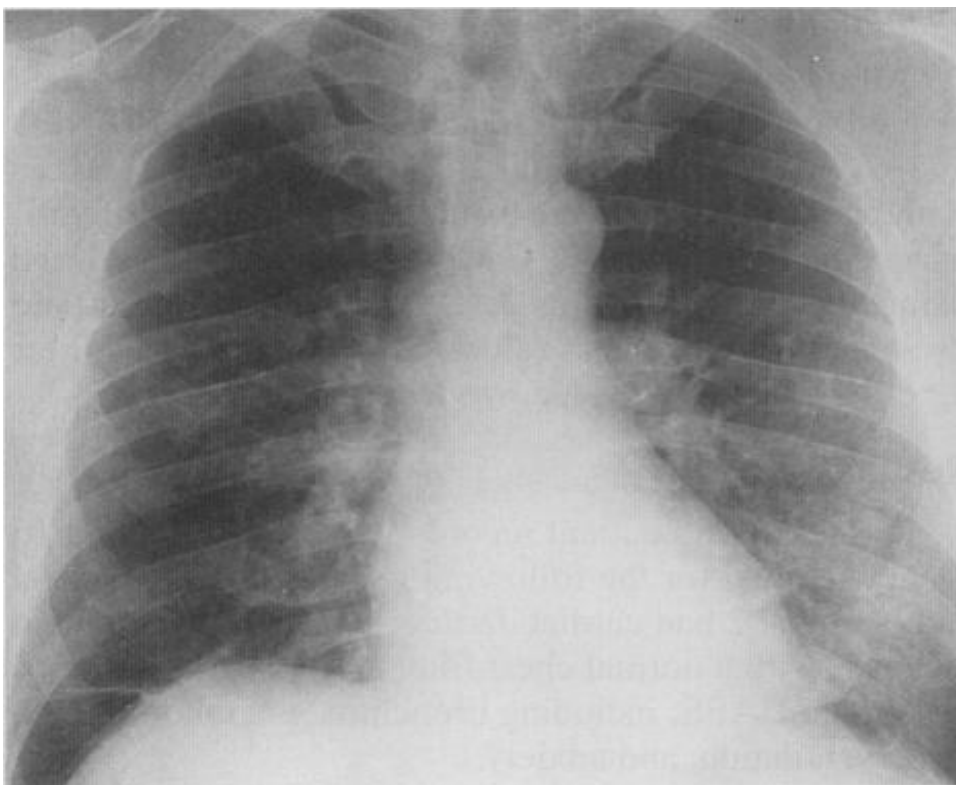
I tillegg til begge disse mekanismene, vil en økning i pulmonal flow ved trening føre til økt pulmonalt kapillært trykk på grunn av venøs motstand.

### **6.3 Inflammasjon**

Bronkoalveolær Lavage (BAL) utført innen en dag etter oppstigning til 4559m, avslører forhøyede erytrocyttverdier, samt s-protein konsentrasjon i BAL væsken både i personer med allerede utviklet HAPE, og personer som utviklet HAPE innen 24 timer. Selv om disse funnene er forenlige med inflammatorisk lekkasje, var det ingen økning i alveolære makrofager og nøytrofile. Ei heller i proinflammatoriske mediatorer ved store høyder. Det forelå heller ingen forskjell mellom de HAPE-disponerte og de resistente.<sup>53</sup>

Disse dataene indikerer at det foreligger et delvis sammenbrudd av den alveolær-kapillære barriere, men at det ikke er forårsaket av en inflammatorisk prosess. Dette interessante funnet av en normal pulmonal lekkasje index ved tidlig HAPE, kan trolig bli forklart utifra definisjonen på denne indexen, som benytter et merket protein for å markere størrelsen av alveolær lekkasje, samt merkede røde blodceller som en indikator for lekkasjen fra det intravaskulære rom. Siden de røde blodcellene lekker inn i alveolene ved HAPE, kan ikke lekkasjen bli oppdaget ved denne vanlige metoden.

Analyser av BAL væske fra fjellfolk med mer alvorlig HAPE på Mt. McKinley og blant hospitaliserte HAPE pasienter i Japan, viste i mange tilfeller, ikke bare høye konsentrasjoner av proteiner, som målt i tidlig HAPE, men også forhøyede proinflammatoriske cytokiner, leukotrien B4 og økte verdier av granulocytter. I tillegg har det blitt påvist økt leukotrien E4 utskillelse i urin.<sup>54</sup> Disse observasjonene kan tyde på at ved alvorlige tilfeller av HAPE, så vil det oppstå inflammasjonstegn, som igjen vil øke den pulmonale kapillære permeabiliteten. Bevis fra in-vivo trombin og fibrin dannelse i kun alvorlige, langtkommende tilfeller av HAPE, indikerer at aktivering av koagulasjonen bare oppstår i avanserte, alvorlige tilfeller, og er trolig en konsekvens av en inflammatorisk respons.



Bildet: Røntgen thorax. Viser her et typisk bilde av høydeindusert lungeødem. Man ser diffuse spredte fortetninger gjennom begge lungeflater.

## **6.4 Konklusjon**

Høyde, fart og oppstigningsmåte, og fremfor alt individuell disposisjon, er de viktigste faktorer for å utvikle et høydeindusert lungeødem. (HAPE). Som tidligere nevnt i oppgaven, oppstår denne sykdommen vanligvis bare innen de 2-5 første dager etter en akutt eksponering for høyder over ca 2500m.

En overdreven økning i pulmonalt arterielt trykk (PAP) før utviklingen av lungeødem, er den viktigste patofysiologiske faktoren.

Artiklene som tok for seg bruken av kateterisering av høyre hjertekateterisering og bronkoalveolær lavage (BAL) ved begynnende ødemutvikling, viser at HAPE er et hydrostatisk ødem som oppstår ved normalt venstre atrietrykk, samt en ikke-inflammatorisk høy permeabilitets lekkasje fra den alveolo-kapillære barriere, samt en mild alveolær blødning.

En inflammatorisk respons utvikles trolig senere i mer alvorlige tilfeller, og har blitt dokumentert ved hjelp av BAL.

Redusert væskeclearance fra alveolene er trolig en medvirkende faktor til et slikt ikke-kardiogent lungeødem.

Resultatene av alle disse artiklene, indikerer som nevnt at HAPE er et lungeødem av hydrostatisk type. De patofysiologiske mekanismene som består av bla en overdrevent hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon av små arterier og vener, fører trolig også til en overstrekking, overbelastning av åreveggene, noe som sannsynligvis fører til dysfunksjon i den alveolære-kapillære membranen. De tegnene på inflammasjon som ble funnet i BAL-væsken hos pasienter med alvorlig HAPE, er mest sannsynlig en sekundær respons.

Det er tenkelig at en hver prosess som fremmer/forsterker permeabiliteten av den alveolær-kapillære barriere, vil senke det trykket som er nødvendig for å generere et ødem.

Det viser seg at økt væske opphopning ved eksponering for hypoksi etter å bli utsatt for endotoksiner eller virus hos dyr, eventuelt i assosiasjon til tidligere virusinfeksjoner, støtter denne teorien.<sup>55</sup>

Under forhold med økt permeabilitet, vil HAPE også trolig oppstå ved normal hypoksisk pulmonal vaskulær respons. Øvre luftveisinfeksjon kort tid før et opphold i høyden, samt en kraftig fysisk utfoldelse ved høyder mellom 2000-3000m kan trolig forklare hvorfor HAPE av og til utvikles i overraskende lave høyder. Andre årsaker kan være hjertesvikt og hypertensjon, samt udiagnostisert patologi som favoriserer utvikling av HAPE, som for eksempel udiagnostisert lungeemboli, trolig trigget av for eksempel en langvarig reise.

### **Andre mulige medvirkende faktorer**

Alveolær væskeclearance.

En mekanisme som kan medvirke på patofysiologien til HAPE er en redusert kapasitet for reabsorpsjon av væske i alveolene. Resultater fra bla hypoksieksponerte rotter, viser at hypoksi hemmer aktivitet og dannelse av Na transportører, senker transepitelial alveolær Na-transport og senker reabsorpsjonen av væske i lungene.<sup>56</sup> Samlet, så er det trolig at denne typen økt clearance av væske inn til alveolene trolig er en del av patofysiologien bak HAPE.

## 7 Diskusjon

HPV er trolig en tilpasset fysiologisk mekanisme som tjener to formål. In utero, kombinert med en åpen ductus arteriosus, vil mekanismen lede venøst blod over til den arterielle sirkulasjonen, og dermed bort fra de ikke-ventilerte lungene.

Etter fødselen fremmer den ventilasjon-perfusjon reguleringen, og spesielt ved lokaliserte lungelidelser vil den hjelpe til med å opprettholde oksygenering av arterielt blod ved å lede blodstrømmen vekk fra svakt eller dårlige ventilerte, hypoksiske områder.

HPV kan bli ugunstig/skadelig når hele lungen eller store deler av den blir eksponert for hypoksi. Dette gjelder spesielt de individene som har en spesielt sterk HPV. Akutt eksponering predisponerer dem for å utvikle HAPE og langvarig hypoksi vil kunne føre til overbelastning av høyre hjertehalvdel, og dermed høyresidig hjertesvikt. Dette er et syndrom kalt subakutt høydesyke.

Invasive målinger av PAP hos Tibetanere, kanskje den populasjonen mennesker som genetisk er best adaptert til høye høyder, illustrerer at evolusjonen har selektert ut og så å si opphevet HPV<sup>57</sup>, trolig ved en økt produksjon av NO.<sup>58</sup> Disse funnene kan tyde på at HPV ikke har noen livsnødvendig betydning in utero og at det reduserer toleransen for høyder blant mennesker som lever i lavlandet.

”Væskelekkasjen” hos mennesker med HAPE støtter opp om teorien om at økt pulmonalt kapillært trykk kan føre til et permeabilitetsødem i fravær av inflammasjon.

Hape er en tilstand som bare affekterer mennesker. Forskere har gjort viktige tilnærminger og observasjoner av fysiologiske, cellulære og biokjemiske responser som har resultert i en bedre viten og forståelse for mekanismene bak denne sykdommen. Oppdagelsen av tilstanden i ”felten” er essensielt for å forebygge mortalitet, og behandlingen er enkel og stort sett suksessfull.

En full forståelse av tilstanden er viktig, men ikke bare for å forstå den isolert, men også for å mulig få en forståelse av andre lidelser hvor ødemutvikling er en hovedkomponent. Utredning av disse mysteriene er med på å kunne gi svar på følgende spørsmål:

Hva er sekvensen av hendelser som fører til en økt permeabilitet i lungene?

Vil høyt trykk føre til lekkasje av proteinholdig væske inn til det alveolære rom?

Kan en forhindring av overdrevent pulmonal hypertensjon forhindre HAPE?

Er inflammasjonsmarkører til stede i en tidlig fase av HAPE, eller vil de oppstå kun etter at lungeødemet er blitt mer alvorlig?

Finnes det genetiske markører for alveolær salttransport, pulmonal vaskulær reaktivitet og overdreven immunrespons som kan avsløre disponerte personer.

Vil akklimatisering senke mottakeligheten for HAPE?

I hvilken grad er forandringer i NO produksjonen involvert?

På tross av all forskning og studier som er foretatt rundt mekanismene bak HAPE, ser det ut til å gjenstå mange hypoteser som må testes, eller spørsmål som må besvares. Eksempelvis kan det nevnes relasjonene mellom disposisjon for HAPE og subakutt høydesyke, eventuelt det genetiske grunnlaget bak disposisjonen.

Alt i alt er det ser det ut til å være mulig å få et godt innblikk i hvilke faktorer som disponerer for utvikling av HAPE, samt hvilke mekanismer som innvirker til denne tilstanden.

Allikevel ser det ut til å gjenstå mye forskning og mange studier for at man med sikkerhet skal kunne svare korrekt på denne gåten.

Mange av artiklene viser til gode metoder i sine studier, men det synes som at feltstudiene ofte inkluderer få personer, samt en god del feilkilder. Dette har nok vært en stor utfordring frem til i dag, og vil helt sikkert være det i tiden fremover.

I oppgaven vår har vi ikke hatt mulighet til å legge noe særlig vekt på dyreforsøk. Det er allikevel referert til noen få artikler som tar for seg slike studier. Forsøk på grisemodeller ser ut til å kunne gi svar som trolig er relevante for patofysiologien bak HAPE.

En spennende studie må være å se hvor langt forskere har kommet i disse forsøkene. Av hva vi kan se foreligger det i dag få artikler som kan gi ny viten om disse spørsmålene.

## **8 Egenevaluering**

Ønsket med denne oppgaven var å kunne avdekke mest mulig av patofysiologien og patogenesen bak høydeindusert lungeødem. Vi ønsket å kunne sammenfatte alt dette i et litteraturstudie. Mens vi jobbet med å tolke resultatene fra våre utvalgte artikler, innså vi etter hvert at det ble tilnærmet umulig å følge kriteriene for en systematisk oversiktsartikkel. Vi måtte avvike forholdsvis mye i forhold til blant annet delen om testenenes validitet og kvalitet. Først og fremst ble dette vanskelig da vår oppgave tar for seg hele patofysiologien. Mange av artiklene vi jobbet med hadde tatt for seg helt spesifikke fragmenter av patogenesen og

patofysiologien. Det ble vurdert at vi ikke skulle begi oss inn på metode og studiedesign på hver enkelt artikkel. Dette hadde blitt lite interessant både for leser og forfattere. I tillegg til dette hadde vi svært få artikler å sammenligne med. Dette skyldtes flere forhold. Blant annet hadde vi ikke midler til å kunne bestille artikler. Dette reduserte antallet artikler fra søket vårt med vel 50 %. I tillegg hadde vi ikke kapasitet til å søke spesifikt på hver eneste hypotese. Ved en slik fremgangsmåte vurderte vi det dithen at arbeidsmengden da ikke ville stå i forhold til den tidsbegrensningen denne oppgaven har. Med andre ord ville oppgaven bli altfor omfattende.

Det vi allikevel har oppnådd er å få til en sammenfatning av flere artikler som tar for seg dette emnet, men vi kan ikke påberope oss å ha en komplett og fullstendig oppgave om temaet. Dette skyldes også at vi måtte forkaste noen artikler som det var veldig vanskelig å tolke. I tillegg var antallet artikler noe for lite til at man kan si at man hadde et fullt og komplett sammendrag av dette temaet.

Men, vi synes vi har fått belyst problematikken vår på en god måte, og vi sitter igjen med akkurat det vi ønsket etter arbeidet med denne oppgaven, nemlig å få et godt innblikk i de bakenforliggende årsakene ved HAPE, samt å få besvart mange av våre spørsmål rundt denne tilstanden.



- <sup>1</sup> Martin, L. (1999). All you really need to know to interpret arterial blood gases. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia;
- <sup>2</sup> West, J. B., (1984). Human physiology at extreme high altitudes on Mount Everest. *Science* **323**: 784–788
- <sup>3</sup> West, J. B., Hackett, P. H., Maret, K. H., Milledge, J. S., Peters, R. M., Pizzo, C. J., et al., (1983b). Pulmonary gas exchange on the summit of mount Everest. *J. Appl. Physiol.* **55**: 678–687.
- <sup>4</sup> Hackett PH, Roach RC.: High-altitude illness. *N Engl J Med.* 2001 Jul 12;345(2):107-14. Review.
- <sup>5</sup> Ravenhill T. 1913. Some experiences of mountain sickness in the Andes. *J. Trop. Med.Hyg.* **20**:313-20
- <sup>6</sup> Crane H. 1927. Soroche. Mountain sickness anoxemia. *Anal. Fac. Med.* **2**:306-12
- <sup>7</sup> Lizzaraga L. 1955. Soroche agudo: edema agudo de pulmón. *An. Facul. Med.* **38**(2):244
- <sup>8</sup> Hultgren H, Honigman B, Theis K, Nicholas D. 1995. High altitude pulmonary edema in a ski resort. *West, J.Med.* In press
- <sup>9</sup> Hultgren H. 1978. High altitude pulmonary edema. In water and solute exchange, ed. N Staub, pp. 437-64. New York: Marcel Dekker
- <sup>10</sup> Hultgren H, Spickard W, Hellriegel K, Houston C. 1961. High Altitude Pulmonary Edema. *Medicine* **40**:289-313
- <sup>11</sup> Kobayashi T, Koyama S, Lubo K, et al. 1987. Clinical features of patients with high altitude pulmonary edema in Japan. *Chest* **92**:814-21
- <sup>12</sup> Hornbein TF, Schoene RB. High-altitude: An exploration of Human Adaption. *Lung Biol Health Dis.* 2001;160:782
- <sup>13</sup> Hackett P, Oelz O. 1992. The Lake Louise Consensus of the definition and quantification of altitude illness. In hypoxia and Mountain medicine, ed. J Sutton, G Coates, C Houston, pp. 327-30. Burlington, VT: Queen city printers
- <sup>14</sup> Bärtsch P, Muller A, Hofstetter D, et al. 1993. AMS and HAPE scoring in the alps. See ref. 16, pp. 265-71
- <sup>15</sup> Hackett P, Oelz O. 1992. The Lake Louise Consensus of the definition and quantification of altitude illness. In hypoxia and Mountain medicine, ed. J Sutton, G Coates, C Houston, pp. 327-30. Burlington, VT: Queen city printers
- <sup>16</sup> Hochstrasser J, Nazer A, Oelz C. 1986. Altitude edema in the Swiss Alps: observations on the incidence and clinical course in 50 patients. *Schweiz. Med Wochenschr.* **116**:866-73
- <sup>17</sup> Heath D, Williams DR. High-atitude medicine and pathology. *Oxford Med Pub* **4**:164
- <sup>18</sup> Hultgren H, Spickard W, Hellriegel K, Houston C. 1961. High altitude pulmonary edema. *Medicine* **40**:289-313
- <sup>19</sup> Lopez C. 1971. Edema aguado pulmonar de altura in nimos. Doctoral thesis. Univ. Pervana Cayetano Heridia, Lima, Peru. 45pp
- <sup>20</sup> Scoggin C, Hyers T, Reeves J, Grover R. 1977. High altitude pulmonary edema in the children and young adults of Leadville, Colorado. *N. Engl. J. Med.* **297**:1269-72
- <sup>21</sup> Menon N. 1965. High altitude pulmonary edema. *N. Engl. J. Med.* **273**:66-74
- <sup>22</sup> Lobenhoffer H, Zink R, Brendel W. 1982. High altitude pulmonary edema: analysis of 166 cases. In high altitude physiology and medicine, ed. W Brendel, R Kink. New York: Springer Verlag
- <sup>23</sup> Hultgren H. 1996. High altitude pulmonary edema: current concepts. *Annu. Rev. Med.* **47**:267-84
- <sup>24</sup> Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, Swenson E.R. 2005. Physiological aspects of high altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* **98**:1101-1110
- <sup>25</sup> Bärtsch P, Mairbäurl H, Swenson E.R, Maggiorini M. 2003. High altitude pulmonary oedema. *Swiss Med. Wkly.* **133**:377-384
- <sup>26</sup> Busch T, Bärtsch P, Pappert D, Grünig E, Hildebrandt W, Elser H, Falke K, Swenson E.R. 2001. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high altitude pulmonary edema. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* **163**:368-373
- <sup>27</sup> Duplain H, Sartori C, Lepori M, Egli M, Allemann Y, Nicod P, Scherrer U. 2000. Exhaled nitric oxide in high altitude pulmonary edema. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **162**:221-224
- <sup>28</sup> West J.B, Colice G.L, Lee Y-J, Namba Y, Kurdak S.S, Fu Z, Ou L-C, Mathieu-Costello O. 1995. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: direct evidence of stress failure of pulmonary capillaries. *Eur. Respir. J.* **8**:523-529
- <sup>29</sup> Schoene, Robert B. 2004. Unraveling the mechanism of high-altitude pulmonary edema. *High Alt. Med. & Biol.* **5**:125-133
- <sup>30</sup> Maggiorini M, Melot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C, Lepori M, Hauser M, Scherrer U, Naeije R. 2001 High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation* **103**:2078-2083
- <sup>31</sup> Sartori C, Vollenweider L, Löffler B-M, Delabays A, Nicod P, Bärtsch P, Scherrer U. 1999. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* **99**:2665-2668

- <sup>32</sup> Kubo K, Hanaoka M, Hayano T, Miyahara T, Hachiya T, Hayasaka M, Koizumi T, Fujimoto K, Kobayashi T, Honda T. 1998. Inflammatory cytokines in BAL fluid and pulmonary hemodynamics in high-altitude pulmonary edema. *Respir. Physiol.* 111:301-310
- <sup>33</sup> Rabold M. 1989. High-altitude pulmonary edema. *Am. J. Med.* 7:426-433
- <sup>34</sup> Kaminsky DA, Jones K, Schoene RB, Voelkel NF. 1996. Urinary leukotriene E4 levels in high-altitude pulmonary edema. A possible role for inflammation. *Chest.* 110:939-945
- <sup>35</sup> Kleinsasser A, Levin D.L, Loeckinger A, Hopkins S.R. 2003. A pig model of high-altitude pulmonary edema. *High Alt. Med. & Biol.* 4:465-474
- <sup>36</sup> Mairbäurl H, Schwöbel F, Hörschele S, Maggiorini M, Gibbs S, Swenson E.R, Bärtsch P. 2003. Altered ion transporter expression in bronchial epithelium in mountaineers with high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 95:1843-1850
- <sup>37</sup> Maggiorini M, Leon-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension: a pathophysiological entity to different diseases. *Eur. Respir. J.* 2003;22:1019-1025
- <sup>38</sup> Berger M.M, Hesse C, Dehnert C, Siedler H, Kleinbongard P, Bardenheuer H.J, Kelm M, Bärtsch P, Haefeli W.E. Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high-altitude pulmonary edema. *Am. J Respir Crit Care Med.* 2005;172:763-767
- <sup>39</sup> Kawashima A, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M. Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1989;67:1982-1989
- <sup>40</sup> Schoene R.B, Swenson E.R, Pizzo C.J, Hackett P.H, Roach R.C, Mills W.J, Henderson W.R, Martin T.R. The lung at high altitude: Bronchoalveolar lavage in acute mountain sickness and pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1988;64:2605-2613
- <sup>41</sup> Saxena S, Kumar R, Madan T, Gupta V, Muralidhar K, Sarma P.U. Association of polymorphisms in pulmonary surfactant protein A1 and A2 genes with high-altitude pulmonary edema. *Chest.* 2005;128(3):1611-9
- <sup>42</sup> Hanaoka M, Droma Y, Naramoto A, Honda T, Kobayashi T, Kubo K. Vascular endothelial growth factor in patients with high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 2003;94:1836-40
- <sup>43</sup> Bärtsch P, Mairbäurl H, Swenson E.R, Maggiorini M. 2003. High altitude pulmonary oedema. *Swiss Med. Wkly.* 133:377-384
- <sup>44</sup> Sartori C, Vollenweider L, Löffler B-M, Delabays A, Nicod P, Bärtsch P, Scherrer U. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999;99:2665-8
- <sup>45</sup> Duplain H, Sartori C, Lepori M, Egli M, Allemann Y, Nicod P, Scherrer U. 2000. Exhaled nitric oxide in high altitude pulmonary edema. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 162:221-224
- <sup>46</sup> Busch T, Bärtsch P, Pappert D, Grünig E, Hildebrandt W, Elser H, Falke K, Swenson E.R. 2001. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high altitude pulmonary edema. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* 163:368-373
- <sup>47</sup> Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs JSR, Greve I, Mairbäurl H, Bärtsch P. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA* 2002;287:2228-35
- <sup>48</sup> Weiss J, Haefeli WE, Gasse C, Hoffmann MED MER, Weymann J, Gibbs S, Mansmann U, Bärtsch P. Lack of evidence for association of high-altitude pulmonary edema and polymorphisms of the NO pathway. *High Alt Med Biol* 2003;
- <sup>49</sup> Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs JSR, Greve I, Mairbäurl H, Bärtsch P. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA* 2002;287:2228-35
- <sup>50</sup> Busch T, Bärtsch P, Pappert D, Grünig E, Hildebrandt W, Elser H, Falke K, Swenson E.R. 2001. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high altitude pulmonary edema. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* 163:368-373
- <sup>51</sup> Hultgren HN. High altitude pulmonary edema. In: Staub N, ed. Lung water and solute exchange, 7, Lenfant series. New York: Marcel Dekker Inc; 1978:237-69
- <sup>52</sup> Zhao Y, Packer CS, Rhoades RA. Pulmonary veins contracts in response to hypoxia. *Am J Physiol* 1993;265:L87-L92
- <sup>53</sup> Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs JSR, Greve I, Mairbäurl H, Bärtsch P. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA* 2002;287:2228-35
- <sup>54</sup> Kaminsky DA, Jones K, Schoene RB, Voelkel NF. 1996. Urinary leukotriene E4 levels in high-altitude pulmonary edema. A possible role for inflammation. *Chest.* 110:939-945
- <sup>55</sup> Durmowicz AG, Noordewier E, Nicholas R, Reeves JT. Inflammatory processes may predispose children to develop high altitude pulmonary edema. *J Pediatr* 1997;130:838-40
- <sup>56</sup> Vivona ML, Matthay M, Chabaud MB, Friedlander G, Clerici C. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: reversal by beta-adrenergic agonist treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:554-561
- <sup>57</sup> Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RE, Zhuang J, Rapmund G, Sun S, Janes G, Moore LG. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3658m. *J Appl Physiol* 1993;74:312-318

---

<sup>58</sup> Beall CM, Laskowski D, Strohl KP, Soria R, Villena M, Vargas E, Alarcon AM, Gonzales C, Erzurum SC. Pulmonary Nitric oxide in mountain dwellers. *Nature* 2001;414:411-412